

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/322091187>

Phenotypic Variants of Paraoxonase Q192R in Bipolar Disorder, Depression and Schizophrenia

Article in *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry* · June 2018
DOI: 10.5080/u21611

CITATIONS
0

READS
8

4 authors, including:



Serhat Tunc
Kafkas University
43 PUBLICATIONS 5 CITATIONS

SEE PROFILE



Murat Alisik
Ankara Atatürk Training and Research Hospital
70 PUBLICATIONS 199 CITATIONS

SEE PROFILE



Ozcan Erel
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
416 PUBLICATIONS 9,595 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Gestational Diabetes [View project](#)



A Novel Oxidative Stress Marker In Animals; Thiol/ Disulphide Homeostasis [View project](#)

Bipolar Bozukluk, Depresyon ve Şizofrenide Paraoksonaz Q192R Fenotip Varyantları



Murat İlhan ATAGÜN¹, Serhat TUNÇ², Murat ALIŞIK³, Özcan EREL⁴

ÖZET

Amaç: Paraoksonaz 1 (PON1) enzim aktivitesi PON1 Q912R genotipine göre belirgin farklılık göstermektedir. Perokside lipitleri arjinin (R) genotipi, glutamin (Q) genotipine göre daha hızlı ve fazla miktarda hidrolizlemektedir. Q genotipi nörodejenerasyon, kardiyovasküler ve malignensi risklerine daha büyük yatkınlık oluşturmaktadır. Serum stimüle paraoksonaz/aril esteraz oranı PON1 Q192R genotipine uygun biçimde dağılım gösterdiğinden fenotip olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada bipolar bozukluk, depresyon ve şizofreni grupları arasında serum PON1 aktivitesi ve Q192R fenotip dağılımları açısından farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza 50 bipolar bozukluk, 43 major depresyon, 37 şizofreni hastası ve 43 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Serum PON1, stimüle paraoksonaz (sPON), aril esteraz (ARES) düzeyleri otomatik analizörle ölçüldü. sPON/ARES oranında görülen kümelenmeler frekans hesaplamalarına göre QQ, QR ve RR fenotip grupları elde edildi.

Bulgular: Bipolar bozukluk, depresyon, şizofreni ve kontrol gruplarında fenotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (Fisher'in Kesin Katsayısı=18,96, p=0,003). Bipolar bozukluk grubunda RR, depresyon ve şizofreni gruplarında QQ varyantlarının frekansı yüksekti. Serum PON1 aktivitesiyle bipolar bozuklukta geçirilmiş dönem sayısı arasında ve şizofreni grubunda SANS ve SAPS puanları arasında bağlantı görüldü.

Sonuç: Bipolar bozukluk, şizofreni ve yineleyici depresyon arasında PON1 aktivitesi ve fenotip varyasyonu açısından fark olması lipid peroksidasyonu ve nörodejeneratif süreçlere yatkınlık açısından bu tanı grupları arasında fark olduğunu göstermektedir. Uzunlamasına izlem çalışmaları Q192R varyantları arasında klinik seyir ve nöropatolojik farkların tespit edilmesini sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, depresyon, şizofreni, paraoksonaz, fenotip

SUMMARY

Phenotypic Variants of Paraoxonase Q192R in Bipolar Disorder, Depression and Schizophrenia

Objective: Activity of the *paraoxonase 1* (PON1) enzyme varies prominently according to the PON1 Q192R genotype. The *arginine* (R) genotype hydrolyzes peroxidized lipids more quickly and efficiently than the *glutamine* (Q) genotype. The Q phenotype suggests greater liability to neurodegenerative processes, cardiovascular and malignancy risks than the R phenotype. Stimulated PON/ARES ratio is associated with the PON1 Q192R polymorphism. This study aims to assess the Q192R phenotype in schizophrenia, bipolar disorder and depression.

Method: Patients with schizophrenia (37), bipolar disorder (n=50), depression (n=43) and healthy volunteers (n=43) were enrolled. Serum PON1, *stimulated paraoxonase* (sPON) and *aryl esterase* (ARES) levels were assessed with an automatic analyzer. Clusters of sPON/ARES ratio were detected with frequency analysis in PON1. QQ, QR and RR variant groups.

Results: There were significant differences between the bipolar disorder, depression, schizophrenia and healthy volunteer groups in terms of phenotype frequencies in groups (Fisher's Exact Coefficient=18.96, p=0.003). A higher prevalence of the PON1 RR variant was found in bipolar disorder whereas the PON1 QQ variant had a higher prevalence in depression and schizophrenia as compared to others. Serum PON1 activity correlated with number of episodes in the bipolar disorder group and with SANS, SAPS scores in the schizophrenia group.

Conclusion: Difference between bipolar disorder, schizophrenia and depression in PON1 activity and PON1 phenotype might be suggestive of different liability to lipid peroxidation and neurodegeneration between the diagnostic groups. Longitudinal studies may identify long term differences between PON1 Q192R polymorphisms in clinical outcomes and neuropathology.

Keywords: Bipolar disorder, depression, schizophrenia, *paraoxonase*, phenotype

Geliş Tarihi: 01.02.2017 - **Kabul Tarihi:** 28.06.2017

¹Doç., Psikiyatri AD., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv. Tıp Fak., Ankara. ²Yrd. Doç., Psikiyatri AD., Kafkas Üniv. Tıp Fak., Kars. ³Asis., ⁴Prof., Biyokimya AD., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv. Tıp Fak., Ankara.

Dr. Murat İlhan Atagün, e-posta: miatagun@ybu.edu.tr

<https://www.doi.org/10.5080/u21611>

GİRİŞ

Oksidatif stres protein, lipid, nükleik asit materyali gibi bileşenlere kararsız elektron transferine bağlı olarak ortaya çıkan dejenerasyonu ifade etmektedir. Lipit yapılı bileşiklerde süreç genellikle çoklu doymamış yağ asitleriyle başlar ve kendini tetikleyen zincirleme reaksiyonlar sonucunda lipid hidroperoksit, malonaldehit, 4-hidroksinenal gibi lipid peroksidasyon ürünleri ortaya çıkar (Mylonas ve Kouretas 1999, Negre-Salvayre ve ark. 2010, Ayala ve ark. 2014). Perokside lipidler beyinde gliserol, fosfolipitler gibi membran bileşenleri, araşidonik asit, diaçilgliserol, inositol trifosfat, fosfatidilgliserol, lipoksijenaz yolları gibi lipid bazlı sinyal sistemlerini bozabilir; lisozomal membran hasarı yoluyla otofaji ve apoptosise neden olabilir (Ayala ve ark. 2014). Okside lipidler ayrıca mutajenik etkiler (Hartman 1983) ve kardiyovasküler sistemde toksik etkiler gösterebilirler (Negre-Salvayre ve ark. 2010, Zarkovic 2003, Insull 2009).

Paraoksonaz (PON) oksidasyona uğramış lipidleri düşük yoğunluklu lipoproteinden (Low Density Lipoprotein, LDL) yüksek yoğunluklu lipoproteine (High Density Lipoprotein, HDL) taşıyarak hidrolizlemek suretiyle antioksidan özellik gösteren bir enzimdir (Furlong ve ark. 2016, Brophy ve ark. 2000, Keller ve ark. 1999). Üç farklı izoenzimi tespit edilmiştir ancak PON1 izoenzimi diğer izoenzimlere göre daha iyi bilinmektedir. PON1 büyük oranda karaciğerde sentezlenir ve neredeyse tamamı yüksek yoğunluklu lipoprotein üzerinde taşınır (Furlong ve ark. 2016). Genetik ve epigenetik etmenler PON1'in sentezlenmesinde ve substratlarının hidrolizini katalize edebilme kapasitesinde büyük bireysel farklılıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Ginsberg ve ark. 2009, Richter ve ark. 2010). Serum PON1 enzimatik aktivitesindeki varyasyonların kardiyovasküler mortalitenin ön görülmesinde belirleyici olduğu görülmüştür (Jarvik ve ark. 2000).

Paraoksonaz-1 geni 7. kromozomun uzun kolunda (7q21-22) yer almaktadır. Kodlayıcı bölümünün 55. pozisyonunda lösin (L) – methionin (M) varyasyonu ve 192. pozisyonunda glutamin (Q) – arjinin (R) değişimi genin ifadesini ve enzimin düzeyini belirlediği bilinen iki varyasyondur (Ginsberg ve ark. 2009, Adkins ve ark. 1993). Ayrıca L55M polimorfizmi enzimin N-terminalinin yapısını değiştirerek HDL molekülüne tutunma derecesini etkiler (Leviev ve ark. 2001). Q192R varyasyonuna göre R izoformu paraoksonu, Q izoformu ise diazoxon, somon ve sarini daha iyi hidrolizler (Davies ve ark. 1996). Diğer bir ifadeyle Q192R polimorfizmi substrata spesifik varyasyonlara neden olabilir (Adkins ve ark. 1993, Leviev ve ark. 2001). R alloenzimi LDL üzerinde perokside lipidleri Q alloenzimine göre daha güçlü biçimde metabolize eder (Mackness ve ark. 1997). Paraoksonaz enzim kompleksinin homosistein tiyolaktonaz aktivitesi de Q192R polimorfizmine göre belirlenmektedir (Jakubowski ve ark. 2001).

Diğer taraftan DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kodlayıcı olmayan RNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar gen ifadesini DNA dizisini etkilemeden değiştirebilmektedirler (Robertson 2005, Tammen ve ark. 2013). PON1 gen ifadesi birçok epigenetik faktörden etkilenebilmektedir (Deakin ve ark. 2003, Huen ve ark. 2015, Holland ve ark. 2015, Goswami ve ark. 2009). Örneğin PON1 geninin promotor bölgesinde -107 (Deakin ve ark. 2003), -108 (Huen ve ark. 2015), -162, -824 ve -907. pozisyonlarında epigenetik değişiklikler genin ifadesini ve enzim aktivitesini etkileyebilmektedirler (Leviev ve James 2000). Epigenetik düzenlemeler PON1 gen ifadesini etkileyerek aynı genotipe sahip bireyler arasında enzim aktivitesi bakımından büyük farklar ortaya çıkmasına neden olabilmektedirler (Brophy ve ark. 2000). Enzimin serum aktivitesiyle kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur (Regieli ve ark. 2009) ancak meta-analizler Q192R genotipiyle kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulamamışlardır (Rice ve ark. 2009, Wheeler ve ark. 2004). Benzer şekilde PON1 Q192R genotipiyle yaşam boyu depresyon prevalansı arasında ilişki bulunamamıştır (Rice ve ark. 2009). Gen ifadesinin birçok epigenetik ve çevresel etmen tarafından etkilenmesi nedeniyle PON1 enzim aktivitesi hakkında genotipe göre fenotipin daha doğru bilgi verdiği düşünülmektedir (Brophy ve ark. 2000, Jarvik ve ark. 2000, Mutch ve ark. 2007, Richter ve ark. 2010).

Serum PON1 enzim aktivitesi substrata bağlı enzim kinetiği hesaplamalarıyla elde edilebilmektedir, ancak PON1 birden çok substratı olan karmaşık bir enzim kompleksidir (Goswami ve ark. 2009, Richter ve ark. 2010). PON1 enzim kompleksinin aynı zamanda aril esteraz (ARES) etkinliği de bulunmaktadır. PON1 enzim kompleksinin paraoksonları hidrolizleme etkinliğinin ARES etkinliğine oranının sabit olması, genotiple uyumlu dağılım göstermesi ve dış etkenlerden etkilenmemesi sebebiyle fenotip olarak kabul edilmektedir (Eckerson ve ark. 1983, Richter ve Furlong 1999, Jarvik ve ark. 2000, Brophy ve ark. 2000, Mackness ve Mackness 2004, Mutch ve ark. 2007, Richter ve ark. 2010).

Psikoz spektrum bozukluklarda ve duygudurum bozukluklarında oksidan bileşiklerin üretimi artmaktadır (Joshi ve Pratico 2014) ve dolayısıyla lipid peroksidasyonu sağlıklı bireylere göre daha fazla oluşmakta ve yeterli derecede elimine edilememektedir (Bortolasci ve ark. 2014a, Bortolasci ve ark. 2014b, Roy ve ark. 2016, Romano ve ark. 2017). Akademik yazında bipolar bozukluk, depresyon ve şizofrenide serum paraoksonaz aktivitesinin düşük (Ezzaher ve ark. 2010, Sarandöl ve ark. 2007, Küçükali ve ark. 2008, Bortolasci ve ark. 2013, Mabrouk ve ark. 2014) ve normal (Küçükali ve ark. 2015, Sarandöl ve ark. 2006) bulunduğu çalışmalar görülmektedir. Yeni bir çalışmada bipolar bozuklukta mani ve depresyon dönemlerinde lipid peroksidasyon ürünlerinin sağlıklı gönüllülere göre arttığı, remisyon döneminde ise sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir (Siwek ve ark.

2016). Antipsikotik ve antidepresan ilaçların (Ünsal ve ark. 2013, Gilca ve ark. 2014, Sarandöl ve ark. 2006) ve sigara kullanımının (Bortolasci ve ark. 2014, Vargas-Nunes ve ark. 2014, Haj Mouhamed ve ark. 2012) serum PON1 aktivitesini düşürdükleri gözlenmiştir. Genotipleme çalışmalarına bakıldığında Q192R ve L55M polimorfizmlerinin sıklıkları bakımından şizofreni ve depresyon ile sağlıklı popülasyonlar arasında fark bulunmamıştır (Matsumoto ve ark. 2002, Küçükali ve ark. 2008, Rice ve ark. 2009, Vargas-Nunes ve ark. 2014, Bortolasci ve ark. 2014a, Bortolasci ve ark. 2014b, Küçükali ve ark. 2015). Bipolar bozuklukta yapılan bir çalışmada ise Q192R'da R, L55M'da ise M varyantlarının sıklıklarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Ezzaher ve ark. 2010). Diğer taraftan aynı (QQ) genotipli hastalar arasında yapılan bir karşılaştırmada PON1 serum aktivitesinin depresyonda bipolar bozukluğa göre daha düşük olduğu görülmüştür (Bortolasci ve ark. 2014a). Aynı çalışmada depresyon hastalarında gen çevre etkileşiminin daha fazla olduğunu, sigara ve beslenme gibi çevresel faktörlerin fenotipi depresyonda bipolar bozukluğa ve sağlıklı gönüllülere kıyasla daha fazla etkilediğini bildirilmiştir. Major depresyonda 24 haftalık bir izlem çalışmasında akut evrede malonaldehit adlı bir lipid peroksidasyon ürününün artmış olduğu, izlemde antidepresan tedaviye bağlı hastalığın düzelmesiyle düştükleri ve PON1 aktivitesinin arttığı görülmüştür (Kotan ve ark. 2011).

Bu bulgular bipolar bozukluk, şizofreni ve depresyon arasında PON genotip ve fenotipi bakımından farklılıklar olabileceğine işaret etmektedir. Bu sebeple *a priori* hipotezimiz genotip çalışmalarında olduğu gibi bipolar bozukluk, şizofreni ve depresyon grupları arasında Q192R fenotipi bakımından da farklar olabileceği, ayrıca gruplar arasında ilaçlar, nikotin ve metabolik etkenlerin fenotipe farklı etkiler gösterebileceği yönündeydi. Bu nedenle bu çalışmada bipolar bozukluk, depresyon ve şizofrenide PON1 Q192R fenotip dağılımlarını karşılaştırmak amaçlandı. Gruplar arasındaki farklar bu hastalıklarda oksidatif strese bağlı hasara yatkınlık/direncin/dayanıklılığın belirlenmesi ve çevresel faktörlerin etkilerinin anlaşılması bakımından yararlı olabilir.

YÖNTEM

Örneklem

Bu çalışma yerel Etik Kurul tarafından incelenip onaylandı. İşlemler öncesinde katılımcılara araştırma açıklandı ve yazılı onamları alındı. Psikiyatri ayaktan tedavi ünitesine ardışık başvuran bütün hastalar remisyonda olup olmamalarına bakılmaksızın davet edildi. Kontrol grubu için psikiyatri dışı ayaktan tedavi ünitelerine başvuran hastaların birinci derece yakınları davet edildi. Çalışmamıza katılmayı kabul eden 18-65 yaşları arasında, bipolar bozukluk (BB, n=50), depresyon (MD, n=43), şizofreni (n=37) hastaları ve sağlıklı gönüllüler

(SG, n=43) çalışmaya alındı. Depresyon grubunda 40 hasta ilk dönemini geçirmiş ya da geçiriyordu. 3 hasta iki veya daha fazla dönem geçirmişti. Tanılar DSM-IV'e göre yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview According to DSM-IV (SCID-I) (First ve ark. 1996, Özkürkçügil ve ark. 1999) ile doğrulandı. Ardından sosyodemografik bilgiler toplandı ve klinik değerlendirmeler yapıldı. Klinik değerlendirme araçları olarak Young Mani Derecelendirme Ölçeği (Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young ve ark. 1978, Karadağ ve ark. 2001), 21-madde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1960, Akdemir ve ark. 1996), Negatif Belirtileri Derecelendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen 1984a, Erkoç ve ark. 1991a), Pozitif Belirtileri Derecelendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen 1984b, Erkoç ve ark. 1991b) kullanıldı. Ayrıca fizik incelemelerde boy, kilo, göbek çevresi, nabız ve tansiyon ölçümleri yapıldı. Karaciğer, böbrek, tiroit fonksiyon testleri, tam kan sayımı, açlık kan glukozu gibi tetkiklerde sorun olması, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, endokrin hastalıklar, immün sistem hastalıkları, büyük cerrahi girişim geçirmiş olma dışlama kriterleriydi. Ayrıca birincil tanı dışında alkol-madde kullanım bozukluğu, mental retardasyon veya herhangi diğer psikiyatrik eş tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Onam veremeyecek durumda olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal Analizler

Kan örnekleri sabah 08:00-10:00 arasında, 12 saatlik açlık sonrası antekübital venden alındı. Örnekler oda sıcaklığında (22 °C) yarım saat pıhtılaşmaya bırakıldı ve ardından 1500 g/15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum tüplere aktarılarak -80 °C sıcaklıkta buzdolabında saklandı. Hasta alım işlemleri tamamlandığında tüm örnekler çözündürülerek aynı gün biyokimyasal analizler gerçekleştirildi. Trigliserit, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein, HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein, LDL) düzeyleri ölçüldü. PON1, tuzla uyarılmış PON1 (stimulated PON1, sPON), ARES enzim aktiviteleri ölçüldü. Tüm biyokimyasal analizler Roche-Hitachi c501 otoanalizör (Roche-Hitachi, Switzerland) cihazı ile yapıldı.

Kolesterol, trigliserit ve HDL düzeyleri ticari kitlerle, enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Trigliserit düzeyi 450 mg/dl ve altında olan bireylerin LDL düzeyleri Friedewald Formülü ile hesaplandı (Friedewald ve ark. 1972). Trigliserit düzeyleri 450 mg/dl üstünde olan bireylerin LDL düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle, ticari kitlerle ölçüldü (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). PON, sPON ve ARES düzeyleri ticari kitlerle ölçüldü (Relassay, Gaziantep, Turkey). Paraoksonaz

Tablo 1. Hasta ve Sağlıklı Gönüllü Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.

	Bipolar Bozukluk (n=50)	Depresyon (n=43)	Şizofreni (n=37)	Sağlıklı Gönüllü (n=43)	F / χ^2	p
Yaş*	32,06 ± 9,99	34,16 ± 8,01	35,43 ± 11,64	32,42 ± 9,76	1,06	0,369
Cinsiyet f (%)	25 (%50)	22 (%51,2)	18 (%48,6)	23 (%51,5)	0,21	0,976
Eğitim*	12,08 ± 3,47	11,74 ± 3,74	10,32 ± 4,35	12,02 ± 3,40	1,93	0,127
Hastalık Süresi**	92,58 ± 91,17	54,77 ± 60,55	144,14 ± 121,56		9,15	<0,001
Hastalık Başlangıç Yaşı*	23,04 ± 6,87	29,81 ± 7,47	22,50 ± 6,32		14,62	<0,001
Hastaneye Yatış Sayısı	2,35 ± 4,08	0,26 ± 0,82	2,59 ± 4,39		5,78	0,004
YMRS	1,60 ± 3,75					
HDRS	8,06 ± 8,76	10,85 ± 9,68				
SANS			9,94 ± 12,01			
SAPS			19,58 ± 15,98			
Tedavi	Antipsikotik	37 (%74)	9 (%20,9)	37 (%100)	0	102,04 <0,001
	Antidepresan	11 (%22)	43 (%100)	7 (%18,9)	0	110,55 <0,001
	DDD	41 (%82)	1 (%2,3)	0	0	118,96 <0,001

Tek yön ANOVA ve Ki-Kare Testi. *Yıl, **Ay, Post-hoc testler: Hastalık süresi, Depresyon<Şizofreni, p=0,001; Hastalık başlangıç yaşı, BB<Depresyon, p<0,001, Şizofreni<Depresyon, p<0,001, Hastaneye yatış sayısı, Depresyon<BB, p=0,010, Depresyon<Şizofreni, p=0,014. YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, HDRS: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, DDD: Duygudurum Dengeleyici.

enzim aktivitesi bazal (PON1) ve sodium klorür ile uyarılmış (sPON) biçimde ölçüldü. Paraoksonaz enzim aktivitesi paraokson (dietil-p-nitrofenilfosfat) hidrolizleme hızının 37 °C'de 412 nm'de absorbans değerlerindeki artış değerlendirilerek ölçülmüştür. Ortaya çıkan p-nitrofenol miktarı molar 8.5 pH değerinde, molar absortivite katsayısından (18290 M⁻¹ cm⁻¹) yararlanılarak hesaplanmıştır (Eckerson ve ark. 1983). PON aktivitesinin birimi serumda ünite/litre (U/L) birimiyle ifade edilmiştir. Bir ünite ARES aktivitesi yukarıda belirtilmiş olan koşullarda dakikada üretilen 1 µmol fenol olarak hesaplanmıştır ve serumda kiloünite/litre (KU/L) birimiyle ifade edilmiştir (Haagen ve Brock 1992).

PON1 Q192R Fenotipleme

PON1 geninin kodlayıcı bölgesinde 192. pozisyonunda glutamin (Q) veya arjinin (R) bulunmasına göre QQ, QR ve RR varyantları bulunabilmektedir. Bu genotipler ile serumda ölçülen SPON/ARES oranı arasında tutarlı bir ilişki vardır ve PON1 Q192R fenotipi olarak tanımlanmaktadır (Eckerson et al. 1983). Frekans analizine göre bu oran 2,50 ve altında olan bireylerin QQ fenotipi, 2,50-5,50 arasında kalan bireylerin QR ve 5,50 ve üzerinde olan bireylerin RR fenotipi oldukları belirtilmiştir (Eckerson ve ark. 1983, Richter ve Furlong 1999, Jarvik ve ark. 2000, Brophy ve ark. 2000, Mackness ve Mackness 2004, Mutch ve ark. 2007, Richter ve ark. 2010).

İstatistik Analiz

İstatistik analizler SPSS 22 (IBM, Armonk, NY, USA) yazılımıyla yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks Testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler

parametrik, uymayan değişkenler parametrik olmayan testlerle incelenmiştir. Kategorik değişkenler Ki-Kare ve Fischer'in Kesin Testi ile değerlendirilmiştir. Beklenen değerlerde 5'in altında frekansa rastlandığında Fisher'in Kesin Testi uygulanmıştır. Korelasyon analizleri Spearman'ın veya Pearson'ın Korelasyon Testleri ile gerçekleştirilmiştir. İki grup karşılaştırmalarında t Testi veya Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İki grup karşılaştırmalarında ANOVA ya da Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Varyansların homojen olup olmadığı Levene'in Varyansların Homojenliği Testiyle incelenmiş, homojen varyansların post-hoc karşılaştırmalarında Bonferroni Testi, homojen olmayan varyanslar için Tamhane Testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırılan değişkenlerden gruplar arasında anlamlı fark çıkan değişkenler için post-hoc karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sigara, cinsiyet, metabolik değişkenler gibi faktörlerin etkisi Multinomial Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Ortalama ve standart sapma ya da medyan ve çeyreklik dilimler bildirilmiştir. Analizlerde anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de raporlanmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından fark yoktu (p>0,05). Hastalık süresi depresyon grubunda şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (p<0,001). Hastalık başlangıç yaşı depresyon grubunda BB (p<0,001) ve şizofreni (p<0,001) gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Hastaneye yatış sayısı depresyon grubunda BB (p=0,010) ve şizofreni (p=0,014) gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü.

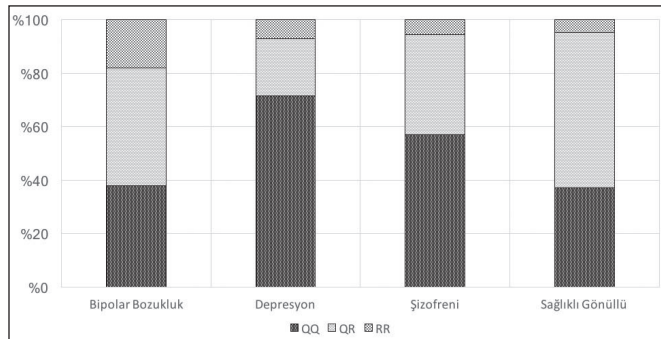
Tablo 2. Grupların Biyokimyasal ve Metabolik Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması.

	Bipolar Bozukluk (n=50)	Depresyon (n=43)	Şizofreni (n=37)	Sağlıklı Gönüllü (n=43)	F / χ^2	p
Ağırlık ¹	79,38 ± 17,10	72,35 ± 13,67	73,21 ± 17,10	67,52 ± 11,04	4,91	0,003
BKİ	31,78 ± 26,61	35,46 ± 3,w79	26,26 ± 5,78	24,61 ± 3,91	2,27	0,082
Göbek Çevresi ²	99,20 ± 12,17	93,19 ± 7,74	95,86 ± 11,22	89,40 ± 8,24	7,73	<0,001
Sistolik Tansiyon ³	119,40 ± 12,23	116,16 ± 10,90	115,13 ± 11,70	116,63 ± 13,53	1,02	0,384
Diastolik Tansiyon ³	75,00 ± 8,39	70,47 ± 8,15	71,49 ± 7,80	72,21 ± 8,82	2,56	0,057
Nabız ⁴	83,25 ± 13,34	75,70 ± 15,08	85,78 ± 18,71	78,53 ± 8,63	4,21	0,007
Sigara (%)	19 (%38)	19 (%44,2)	14 (%37,8)	10 (%23,3)	4,43	0,219
LDL ⁵	106,78 ± 36,73	117,72 ± 33,03	105,17 ± 36,84	99,65 ± 33,37	1,89	0,134
HDL ⁵	47,67 ± 11,44	47,17 ± 15,16	43,27 ± 18,51	46,63 ± 10,89	0,77	0,515
Kolesterol ⁵	180,63 ± 43,01	193,23 ± 37,67	181,92 ± 34,35	173,08 ± 36,78	1,88	,0136
Trigliserit ⁵	130,44 ± 76,88	150,20 ± 122,49	160,67 ± 125,39	131,85 ± 65,93	0,87	0,459
PON1 ⁶	201,17 ± 104,43	150,90 ± 114,20	153,85 ± 93,10	173,41 ± 85,55	2,44	0,066
sPON1	798,46 ± 473,87 871,95 (272,98-1131,03)	564,42 ± 504,71 360,50 (240,73-699,73)	571,38 ± 405,82 371,20 (259,45-791,05)	653,46 ± 380,44 666,30 (296,70-891,90)	8,28	0,040
ARES	229,86 ± 55,13	216,76 ± 56,29	202,39 ± 47,51	214,90 ± 51,83	1,94	0,125

Tek yön ANOVA ve Kruskal Wallis Testi. BKİ: Beden Kitle İndeksi, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density Lipoprotein), HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein), PON-1: Paraoksonaz-1, sPON: Uyarılmış (Stimulated) Paraoksonaz, ARES: Arilesteraz, ¹kilogram, ²santimetre, ³mmHg, ⁴dakikadaki atım sayısı, ⁵mg/dl, ⁶PON U/L, sPON, U/L ve ARES, kU/L. Post-hoc karşılaştırma: Ağırlık, SG<BB p=0,001; Göbek çevresi, SG<BB p<0,001, SG<Şizofreni p=0,030, Depresyon<BB p=0,031; sPON Depresyon<BB, p=0,018, Şizofreni<BB p=0,045; post-hoc karşılaştırmalarda nabız anlamlı derecede farklı değildi.

Metabolik ve biyokimyasal değişkenler Tablo 2’de raporlanmıştır. Gruplar arasında ağırlık (p=0,003) ve bel çevresi (p<0,001) bakımından fark vardı. Post-hoc karşılaştırmalarda BB grubunun SG grubuna kıyasla daha kilolu oldukları tespit edildi (p=0,001). Ayrıca BB (p<0,001) ve şizofreni (p=0,031) gruplarının SG grubuna göre göbek çevrelerinin anlamlı derecede daha geniş olduğu saptandı.

Gruplar arasında PON1 Q192R fenotip frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tespit edildi (Fisher’in Kesin Katsayısı=18,96, p=0,003). BB grubunda R fenotipi, depresyonda ve şizofrenide Q fenotipi diğer gruplardan fazlaydı (Şekil 1).



Şekil 1. Gruplarda Q192R QQ, QR ve RR Fenotip Varyantlarının Yüzde Olarak Frekansları.

PON1 Q192R Fenotipleri Arasında Metabolik Farklılıklar

Yaş, ağırlık, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), göbek çevresi, sistolik – diastolik tansiyon, nabız, LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit gibi metabolik değişkenlerin fenotip gruplarında karşılaştırmaları yapıldı. Bütün bireylerin dahil edildiği PON1 fenotip grupları (QQ, QR, RR) bağımlı değişken, HDL, LDL, kolesterol, trigliserid, BKİ, bel çevresi, ilaçlar, sigara ve cinsiyetin bağımsız değişkenler oldukları lojistik regresyon modeli anlamlı sonuç vermedi ($\chi^2=22,18$, df=20, p=0,331). Tanı gruplarında yapılan lojistik regresyon analizinde sigara, cinsiyet, ilaçlar, HDL, LDL, kolesterol, trigliserid, BKİ ve bel çevresi değişkenleri SG ($\chi^2=30,19$, df=20, p=0,067), BB ($\chi^2=20,02$, df=20, p=0,456) ve depresyon ($\chi^2=17,61$, df=20, p=0,613) gruplarında fenotipler arasında fark görülmedi. Şizofreni grubunda bahsedilen metabolik değişkenler bakımından fenotip gruplarının karşılaştırıldığı lojistik regresyon modeli anlamlı fark gösterdi ($\chi^2=41,41$, df=20, p=0,003). Şizofreni grubunda fenotipler arasında HDL ($\chi^2=14,17$, df=2, p=0,001) ve trigliserid ($\chi^2=7,31$, df=2, p=0,026) düzeyleri bakımından fark görüldü. Post-hoc Mann-Whitney U Testinde gruplar arasında HDL düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edildi (QQ<QR, Z=81,50, p=0,040). Bütün hasta gruplarında sigaranın, antidepresan ve antipsikotik ilaçların PON1, sPON ve ARES aktivitesi üzerine bir etki saptanmadı (sonuçlar raporlanmadı).

Tablo 3. Gruplarda PON1 Q192R Fenotiplerinin Frekansı.

	Bipolar Bozukluk (n=50)	Depresyon (n=42)	Şizofreni (n=37)	Sağlıklı Gönüllü (n=43)	χ^2	p
QQ	19 (%38) 25,0	30 (%69,8) 21,0	21 (%56,8) 18,5	16 (%37,2) 21,5	18,96	0,003
QR	22 (%44) 20,3	9 (%20,9) 17,1	14 (%37,3) 15,1	25 (%58,1) 17,5		
RR	9 (%18) 4,7	3 (%7) 3,9	2 (%5,4) 3,4	2 (%4,7) 4,0		

Fisher'in Kesin Testi. Gözlenen (%) ve beklenen değerler sunulmuştur.

Korelasyon Analizi

SG grubunda ARES aktivitesi ile ağırlık ($r=0,42$, $p=0,006$), BKİ ($r=0,30$, $p=0,049$), göbek çevresi ($r=0,43$, $p=0,008$), sistolik tansiyon ($r=0,43$, $p=0,004$), diyastolik tansiyon ($r=0,35$, $p=0,020$) ve serum trigliserid düzeyleri ($r=0,38$, $p=0,015$) arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. PON1 ile sistolik tansiyon arasında korelasyon tespit edildi ($r=0,39$, $p=0,010$). BB grubunda serum ARES aktivitesi ile YMRS ($r=0,30$, $p=0,040$), HDRS ($r=0,48$, $p=0,001$), LDL ($r=0,34$, $p=0,017$), total kolesterol ($r=0,37$, $p=0,009$) ve geçirilmiş karma dönem sayısı ($r=-0,36$, $p=0,017$) arasında korelasyon tespit edildi. PON1 aktivitesi ile geçirilmiş toplam dönem ($r=0,37$, $p=0,009$) ve karma dönem ($r=-0,40$, $p=0,008$) sayıları arasında korelasyon tespit edildi. SPON aktivitesi ile karma dönem sayısı ($r=-0,39$, $p=0,010$) arasında anlamlı, toplam dönem sayısı ile sınırda ($r=-0,29$, $p=0,060$) korelasyon tespit edildi. Depresyon grubunda ARES aktivitesi ve total kolesterol arasında korelasyon görüldü ($r=0,32$, $p=0,050$). Şizofreni grubunda PON1 aktivitesi nabız ($r=0,33$, $p=0,045$), HDL ($r=0,38$, $p=0,022$), SANS duygu alt ölçeği ($r=0,48$, $p=0,005$) ve SAPS toplam puanı ($r=0,35$, $p=0,040$) ile korelasyon gösterdi. Şizofreni grubunda sPON ile nabız ($r=0,34$, $p=0,043$), HDL ($r=0,40$, $p=0,016$), SANS duygu alt ölçeği ($r=0,50$, $p=0,003$) ve SAPS toplam puanı ($r=0,38$, $p=0,024$) arasında korelasyon tespit edildi. Şizofreni grubunda sPON/ARES oranı ile BKİ ($r=-0,36$, $p=0,028$), HDL ($r=0,41$, $p=0,013$), SANS duygu ($r=0,49$, $p=0,004$) ve SAPS toplam ($r=0,36$, $p=0,037$) arasında korelasyon saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada PON1 Q192R fenotipinin R ve Q varyantlarının frekansı bipolar bozukluk, şizofreni, depresyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında dağılımlarında fark olduğu tespit edildi. Bipolar bozuklukta R varyantının, depresyon ve şizofreni gruplarında ise Q varyantının frekansının fazla olduğu görülmektedir (Grafik 1). Bulgumuz bipolar bozuklukta PON1 Q192R genotip incelemesinde kontrol grubuna kıyasla bipolar bozuklukta R alelinin Q aleline göre daha sık görüldüğünü bildiren bir çalışmayla uyumludur (Ezzaher ve ark. 2010). RR fenotipli bireylerde peroksit lipitlerin daha hızlı ve güçlü biçimde, QQ fenotipi olan bireylerde ise daha yavaş ve yetersiz biçimde metabolize edileceklerdir. Dolayısıyla QQ fenotipli bireylerin lipit peroksidasyonuna karşı savunmaları RR

fenotipli bireylere göre daha azdır. Bu süreçler lipitten zengin olması nedeniyle beyin için özellikle önemlidir ve lipit peroksidasyonu nörodejeneratif süreçlere neden olabilmektedir (Maes ve ark. 2011, Ayala ve ark. 2014). Kan örneklerinde yapılan incelemelerde (Andreazza ve ark. 2008, Romano ve ark. 2017) ve ölüm ardı beyin dokusu histopatolojik incelemelerinde (Wang ve ark. 2009, Andreazza ve ark. 2013) duygudurum bozukluklarında ve şizofrenide lipit peroksidasyon ürünlerinin düzeylerinin artmış olduğu tutarlı biçimde görülmektedir.

Lipit peroksidasyonu kaynaklı nörodejeneratif sürece bir örnek Versace ve arkadaşlarının çalışmasıdır (Versace ve ark. 2015). Bu çalışmada primer bir lipit peroksidasyon ürünü olan lipit hidroperoksitin (LOOH) serum düzeyi ile difüzyon tensör görüntüleme ölçülen fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. FA değeri beyaz cevher bütünlüğü ve miyelin kalitesiyle ilgili bilgi veren bir katsayı olduğundan, FA değerlerindeki bu düşme miyelin kılıfta yer alan kayıpların lipit peroksidasyonuna bağlı olduğunu göstermektedir. Miyelin çoklu doymamış (poliansatüre) yağ asitlerinden zengin olduğundan oksidasyona uğraması kolaydır. Ayrıca glutamat NMDA reseptörlerinin aşırı aktivitesi reaktif bileşiklerin artmasına ve dolayısıyla lipit peroksidasyonunu artırabilecek bir faktör olabilir ve lityumun glutamaterjik eksitotoksitesiyi önleyerek lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu etkiler gösterdiği saptanmıştır (Kim ve ark. 2016). Bipolar bozuklukta mani ve depresyon dönemlerinde lipit peroksidasyon ürünlerinin artması, buna karşın remisyon dönemlerinde artmaması (Siwek ve ark. 2016) bu hastaların remisyon dönemlerinde oksidan/antioksidan dengesinin korunduğunu, hastalık dönemlerinde ise bu dengenin oksidanlar lehine bozulduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu durum bipolar bozuklukta glutamaterjik aktivitenin dönemlerde daha fazla bozulmasıyla (Yüksel ve Öngür, 2010) ilişkili olabilir. Diğer bir ifadeyle bipolar bozukluğun mani ve depresyon dönemlerinde glutamaterjik nörotransmisyonun değişmesiyle oksidatif süreçlerin aşırı artmasına ve metabolize etme kapasitelerinin aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. PON1 aktivitesi yüksek kişilerde lipit oksidasyonunun yüksek antioksidan kapasiteyi aşmasının daha zor olacağını düşündürmektedir. Oksidan/antioksidan dengesinin ve koruyucu mekanizma olan serum paraoksonaz aktivitesinin hastalıkların klinik seyir ve nörodejeneratif süreçleriyle ilgisi ileride yapılacak çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Psikoz spektrum bozukluklarda ve duygudurum bozukluklarında kardiyovasküler hastalık (Cabassa ve ark. 2017) ve malignite riski (Revicki ve ark. 2005, Cunningham ve ark. 2016) sağlıklı popülasyona göre yüksek olduğundan PON1 polimorfizmi ve enzim aktivitesi kardiyovasküler riskler açısından da önem taşımaktadır. Ek olarak PON1 perokside lipitleri hidrolizleme etkinliğinin yanında homosistein tiyolaktonaz aktivitesi de gösterir ve tiyolaktonaz aktivitesinde Q192R polimorfizmine göre belirlenmektedir (Jakubowski ve ark. 2001). PON1 tiyolaktonaz aktivitesi yüksek bireylerin homosisteini metabolize ederek kardiyotoksik etkilerini giderdikleri düşünülmektedir. Bu çalışmada enzimin tiyolaktonaz aktivitesi değerlendirilmemiştir ancak bu bilgiler ışığında Q fenotipli bireylerin kardiyovasküler riskler açısından R fenotipli bireylere göre risklere daha savunmasız oldukları düşünülmektedir. Diğer taraftan bipolar bozuklukta L55M kodlayıcı bölgesinde M aleli L aleline göre daha sık görülmesi de PON1 serum aktivitesi artışı ve PON1'in HDL'ye bağlanmasıyla ilgili değişiklikleri açıklayabilir (Ezzaher ve ark. 2011). Oysa şizofreni grubunda HDL düzeyleri ile paraoksonaz parametreleri arasında güçlü ilişki çıkmıştır ve bu durumun L55M polimorfizmiyle ilgili araştırılmalıdır.

Bu çalışmanın en önemli iki kısıtlılığı örnekleminin küçük olması ve gruplar arasında ağırlık ve bel çevresi açısından fark çıkmış olmasıdır. Ancak gruplar arasında PON, ARES, HDL, LDL, kolesterol ve trigliserit düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Örneklemin küçük olması yaş, cinsiyet, sigara ve ilaçların etkilerinin güçlü analizlerle incelenmesine izin vermemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada bipolar bozuklukta yüksek aktiviteli PON1 192R varyantının, depresyonda ve şizofrenide ise düşük aktiviteli 192Q varyantın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. PON enzimi lipitler için antioksidan ve antiinflamatuar etkiler gösterir, perokside lipitlerin metabolize edilmesini sağlar. Yüksek aktiviteli 192R aleli lipit peroksidasyonunu, dolayısıyla nörodejeneratif süreçleri ve kardiyovasküler hastalıklara karşı riskin azalmasına, düşük aktiviteli Q aleli ise riskin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca her üç hastalık grubunda psikopatolojik belirteçlerle PON1, ARES enzim aktiviteleri arasında ilişki bulunmuş olması bu enzim kompleksinin hastalığın klinik seyrine etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Bu özellikler sebebiyle gelecekte yapılacak çalışmalarda PON1 enzim aktivitesinin duygudurum bozukluklarında ve psikoz spektrum bozukluklarda klinik seyir ve nörodejeneratif süreçlerle ilişkisi incelenmelidir. PON1 fenotip polimorfizmlerinin lipit peroksidasyonu ile ilgili varyasyonlar gösteriyor olması, nörodejeneratif süreçlerin açıklanması bakımından umut vaat edici gibi görünmektedir.

Bildirim: Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2015-TS-87).

- Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN (1993) Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 52:598-608.
- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi* 4:251-9.
- Andreasen NC (1984a) Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, University of Iowa.
- Andreasen NC (1984b) Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, University of Iowa.
- Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN ve ark. (2008) Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 111:135-44.
- Andreazza AC, Wang JF, Salmasi F ve ark. (2013) Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *J Neurochem* 127:552-61.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S (2014) Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014:360438.
- Bortolasci CC, Vargas HO, Souza-Nogueira A ve ark. (2014a) Lowered plasma paraoxonase (PON)1 activity is a trait marker of major depression and PON1 Q192R gene polymorphism-smoking interactions differentially predict the odds of major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord* 159:23-30.
- Bortolasci CC, Maes M, Vargas HO ve ark. (2014b) Paraoxonase 1 status and interactions between Q192R functional genotypes by smoking contribute significantly to total plasma radical trapping antioxidant potential. *Neurosci Lett* 581:46-51.
- Brophy VH, Jarvik GP, Richter RJ ve ark. (2000) Analysis of paraoxonase (PON1) L55M status requires both genotype and phenotype. *Pharmacogenetics* 10:453-60.
- Cabassa LJ, Lewis-Fernández R, Wang S, Blanco C (2017) Cardiovascular disease and psychiatric disorders among Latinos in the United States. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (Baskıda) doi: 10.1007/s00127-016-1325-1.
- Cunningham R, Sarfati D, Stanley J ve ark. (2015) Cancer survival in the context of mental illness: a national cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 37:501-6.
- Davies HG, Richter RJ, Keifer M ve ark. (1996) The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet* 14:334-6.
- Deakin S, Leviev I, Brulhart-Meynet MC, James RW (2003) Paraoxonase-1 promoter haplotypes and serum paraoxonase: a predominant role for polymorphic position - 107, implicating the Sp1 transcription factor. *Biochem J* 372:643-9.
- Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN (1983) The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 35:214-27.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991a) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 4:16-9.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991b) Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 4:20-4.
- Ezzaher A, Mouhamed DH, Mechri A ve ark. (2010) Lower paraoxonase 1 activity in Tunisian bipolar I patients. *Ann Gen Psychiatry* 21:9:36.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1996) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press Inc.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502.
- Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG (2016) Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chem Biol Interact* 259(Pt B): 51-62.
- Haagen L, Brock A (1992) A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30:391-5.

- Hartman PE (1983) Putative mutagens and carcinogens in foods. IV. Malonaldehyde (malondialdehyde) *Environ Mutagen* 5:603-7.
- Ginsberg G, Neafsey P, Hattis D ve ark. (2009) Genetic polymorphism in paraoxonase 1 (PON1): Population distribution of PON1 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 12:473-507.
- Goswami B, Tayal D, Gupta N, Mallika V (2009) Paraoxonase: a multifaceted biomolecule. *Clin Chim Acta* 410:1-12.
- Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Mechri A ve ark. (2012) Effect of cigarette smoking on paraoxonase 1 activity according to PON1 L55M and PON1 Q192R gene polymorphisms. *Environ Health Prev Med* 17:316-21.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23:56-62.
- Hartman PE (1983) Putative mutagens and carcinogens in foods. IV. Malonaldehyde (malondialdehyde). *Environ Mutagen* 5:603-7.
- Huen K, Yousefi P, Street K ve ark. (2015) PON1 as a model for integration of genetic, epigenetic, and expression data on candidate susceptibility genes. *Environ Epigenet* (Baskıda)
- Holland N, Lizarraga D, Huen K (2015) Recent progress in the genetics and epigenetics of paraoxonase: why it is relevant to children's environmental health. *Curr Opin Pediatr* 27:240-7.
- Insull W Jr (2009) The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 122(Suppl):S3-S14.
- Jakubowski H1, Ambrosius WT, Pratt JH (2001) Genetic determinants of homocysteine thiolactonase activity in humans: implications for atherosclerosis. *FEBS Lett* 491:35-9.
- Jarvik GP, Rozek LS, Brophy VH ve ark. (2000) Paraoxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1(192) or PON1(55) genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2441-7.
- Joshi YB, Praticò D (2014) Lipid peroxidation in psychiatric illness: overview of clinical evidence. *Oxid Med Cell Longev* 2014:828702.
- Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark. (2001) Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 13:107-14.
- Keller JN, Hanni KB, Markesbery WR (1999) Oxidized low-density lipoprotein induces neuronal death: implications for calcium, reactive oxygen species, and caspases. *J Neurochem* 72:2601-9.
- Kim HK, Isaacs-Trepanier C, Elmi N ve ark. (2016) Mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat frontal cortex by chronic NMDA administration can be partially prevented by lithium treatment. *J Psychiatr Res* 76:59-65.
- Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E ve ark. (2011) Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:1284-90.
- Kucukali CI, Aydin M, Ozkok E ve ark. (2008) Paraoxonase-1 55/192 genotypes in schizophrenic patients and their relatives in Turkish population. *Psychiatr Genet* 18:289-94.
- Küçükali CI, Ulusoy C, Özkan Ö ve ark. (2015) Evaluation of paraoxonase 1 polymorphisms in patients with bipolar disorder. *In Vivo* 29:103-8.
- Leviev I, Deakin S, James RW (2001) Decreased stability of the M54 isoform of paraoxonase as a contributory factor to variations in human serum paraoxonase concentrations. *J Lipid Res* 42:528-35.
- Leviev I, James RW (2000) Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:516-21.
- Mabrouk H, Mechri H, Mechri A ve ark. (2014) Paraoxonase 1 activity and lipid profile in schizophrenic patients. *Asian J Psychiatr* 9:36-40.
- Mackness M, Mackness B (2004) Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? *Free Radic Biol Med* 37:1317-23.
- Mackness M, Arrol S, Mackness B, Durrington PN (1997) Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high-density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 349:851-2.
- Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M (2011) A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:676-92.
- Matsumoto C, Ohmori O, Hori H (2002) Analysis of association between the Gln192Arg polymorphism of the paraoxonase gene and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett* 321:165-8.
- Mutch E, Daly AK, Williams FM (2007) The Relationship between PON1 phenotype and PON1-192 genotype in detoxification of three oxons by human liver. *Drug Metab Dispos* 35:315-20.
- Mylonas C, Kouretas D (1999) Lipid peroxidation and tissue damage. *In Vivo* 13:295-309.
- Negre-Salvayre A, Auge N, Ayala V ve ark. (2010) Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radical Res* 44:1125-71.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Köroğlu E (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. Adaptation into Turkish and Reliability of Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:233-36.
- Regieli JJ, Jukema JW, Doevendans PA ve ark. (2009) Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 54:1238-45.
- Revicki DA, Matza LS, Flood E, Lloyd A (2005) Bipolar disorder and health-related quality of life: review of burden of disease and clinical trials. *Pharmacoeconomics* 23:583-94.
- Rice NE, Bandinelli S, Corsi AM ve ark. (2009) The paraoxonase (PON1) Q192R polymorphism is not associated with poor health status or depression in the ELSA or INCHIANTI studies. *Int J Epidemiol* 38:1374-9.
- Richter RJ, Furlong CE (1999) Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 9:745-53.
- Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE (2010) Paraoxonase 1 status as a risk factor for disease or exposure. *Adv Exp Med Biol* 660:29-35.
- Robertson KD (2005) DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 6:597-610.
- Romano A, Serviddio G, Calcagnini S ve ark. (2017) Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: focus on 4-hydroxy-2-nonenal. *Free Radic Biol Med* (Baskıda) doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.046.
- Roy S, Dasgupta A, Banerjee U ve ark. (2016) Role of membrane cholesterol and lipid peroxidation in regulating the Na+/K+-ATPase activity in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 58:317-25.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS ve ark. (2006) Oxidation of apolipoprotein B-containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:1103-8.
- Sarandol A, Kirli S, Akkaya C ve ark. (2007) Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol* 21:857-63.
- Siwek M, Sowa-Kucma M, Styczen K ve ark. (2016) Thiobarbituric Acid-Reactive Substances: Markers of an Acute Episode and a Late Stage of Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology* 73:116-22.
- Tammen SA, Friso S, Choi SW (2013) Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 34:753-64.
- Unsal C, Albayrak Y, Albayrak N ve ark. (2013) Reduced serum paraoxonase 1 (PON1) activity in patients with schizophrenia treated with olanzapine but not quetiapine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:1545-52.
- Vargas Nunes SO, Pizzo de Castro MR, Moreira EG ve ark. (2015) Association of paraoxonase (PON)1 activity, glutathione S-transferase GST T1/M1 and STin.2 polymorphisms with comorbidity of tobacco use disorder and mood disorders. *Neurosci Lett* 585:132-7.
- Versace A, Andreazza AC, Young LT ve ark. (2014) Elevated serum measures of lipid peroxidation and abnormal prefrontal white matter in euthymic bipolar adults: toward peripheral biomarkers of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 19:200-8.
- Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT (2009) Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 11:523-29.
- Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H ve ark. (2004) Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 363:689-95.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429-35.
- Zarkovic N (2003) 4-Hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. *Mol Aspects Med* 24:281-91.